



ellen[®] Probiotic Tampon[®]

Wissenschaftliche Information

Allgemeine Produktbeschreibung

ellen[®]
Probiotic Tampon[®]

Inhalt

1. Einführung	3
1.1. Die gesunde Vaginalflora	3
Veränderungen der Vaginalflora im Lebenszyklus	3
1.2. Die gestörte Vaginalflora	4
Bakterielle Vaginose	4
Candida-Vaginitis	5
Alternative Behandlungsmethoden bei BV und CV	6
1.3. Probiotika und ihre Rolle bei der Behandlung und Prävention von Bakterieller Vaginose und Candida-Vaginitis	7
2. ellen® Probiotic Tampon® – ein CE-konformes Medizinprodukt	8
2.1. LN® probiotische Milchsäurebakterien	9
2.2. Wirkungsweise	10
2.3. ellen® Probiotic Tampon® versorgt die Vagina mit einer ausreichenden Menge probiotischer Bakterien	10
2.4. Beabsichtigte Wirkung	11
3. Klinische Studien zu ellen® Probiotic Tampon®	12
3.1. Zusammenfassung	12
3.2. Klinische Studie (Studie 1)	12
3.3. Placebokontrollierte klinische Doppelblindstudie (Studie 2)	13
3.4. Placebokontrollierte multizentrische klinische Doppelblindstudie (Studie 3)	15
3.5. Eine Pilotstudie – Besiedlungspotenzial von LN®-Bakterien bei symptomfreien Frauen (Studie 4)	16
4. Quellen	17

1. Einführung

1.1. Die gesunde Vaginalflora

Beim Menschen kommen Milchsäurebakterien normalerweise im Mund, im Verdauungstrakt und in der Vagina vor. Verschiedene Körperregionen werden von unterschiedlichen Arten besiedelt. Darüber hinaus sind verschiedene Personen von unterschiedlichen Stämmen besiedelt.

Die normale, gesunde Vaginalflora bei Frauen im gebärfähigen Alter ist durch eine komplexe Ökologie von Mikroorganismen gekennzeichnet, wobei Milchsäurebakterien, vor allem Laktobazillen, die dominierenden Bakterien sind. Diese erhalten den pH-Wert des Vaginalsekrets von 3,8 bis 4,3 (häufig als $\text{pH} < 4,5$ definiert) aufrecht.

Das von den *Lactobacillus*-Stämmen aufrechterhaltene saure Milieu schützt zusammen mit anderen antimikrobiellen Substanzen (Wasserstoffperoxid, Bacteriocine und bacteriocinähnliche Substanzen) den Urogenitaltrakt vor der Besiedlung mit potenziell pathogenen Mikroorganismen, die in der gesunden Vagina in geringem Umfang vorhanden sind – oder beim Geschlechtsverkehr übertragen werden.¹⁻³

Lactobacillus-Arten sind stäbchenförmige, grampositive, fakultativ anaerobe, nicht sporenbildende Bakterien, die als wesentliches Stoffwechselprodukt Milchsäure produzieren und damit zur Gruppe der Milchsäurebakterien gehören. Die Milchsäure entsteht bei der Vergärung von Glucose, die aus dem Glykogen der vaginalen Epithelzellen stammt. Dieser geringe Säuregehalt wirkt autot inhibitorisch auf das Wachstum von Milchsäurebakterien, wodurch sich ein Fließgleichgewicht einstellt.

Am häufigsten sind in der Vagina *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* und *L. jensenii* zu finden, es wurden aber auch *L. rhamnosus*, *L. fermentum*, *L. plantarum* und *L. vaginalis* regelmäßig in der gesunden Vagina festgestellt.

Verschiedene Studien ergeben weltweit ähnliche Befunde bei vaginalen *Lactobacillus*-Arten.⁴⁻¹¹

Veränderungen der Vaginalflora im Lebenszyklus

Hormonelle Einflüsse und Veränderungen des Östrogenspiegels im Verlauf des Lebenszyklus beeinflussen stark die Vaginalökologie.

Ein neugeborenes Baby ist während der Passage durch den Geburtskanal der Vaginalflora der Mutter ausgesetzt. Mikroorganismen aus dem Scheidenkanal und dem Dammbereich dringen in den Mund und den Magen des Neugeborenen ein und innerhalb weniger Minuten nach der Geburt ist der Verdauungstrakt des Neugeborenen von der Bakterienflora der Mutter beeinflusst und spiegelt diese wider.¹² Die Vagina eines weiblichen Neugeborenen ist keimfrei.¹³ Da die Vaginalzellen eines Mädchens, bedingt durch das Östrogen der Mutter, einen erhöhten Glykogengehalt aufweisen, wird die Vagina des Babys wenige Tage nach der Geburt von Laktobazillen besiedelt, die von der Mutter stammen. Nach der Metabolisierung der Östrogene und der Abnahme des Glykogengehalts der Epithelzellen ändert sich die Vaginalflora des neugeborenen Mädchens; statt Laktobazillen dominieren Mikroorganismen der Haut (koagulasenegative Staphylokokken) und aus der Intestinalflora (Streptokokken und *E. coli*) in der Vagina. Nach der Menarche steigen sowohl der Östrogen- als auch der

Glykogengehalt der vaginalen Epithelzellen an; parallel dazu nimmt der Gehalt an Laktobazillen zu. Diese dominieren dann die Vaginalflora. Im Vaginaltrakt gesunder Frauen vor der Menopause beträgt die Konzentration von *Lactobacillus*-Arten 10^7 bis 10^8 KbE/g des Vaginalsekrets. Andere Mikroorganismen, wie koagulasenegative Staphylokokken, Gruppe-B-Streptokokken, *Corynebacterium*, *Peptostreptococcus*, *Prevotella*-Arten, *Gardnerella vaginalis* und *Candida albicans* kommen ebenfalls vor, aber nur in sehr geringen Mengen. Diese Vaginalökologie ändert sich nach der Menopause, wenn die von Laktobazillen dominierte Flora durch eine gemischte Flora, in der Staphylokokken, Streptokokken, *E. coli*, *Mycoplasma* und *Gardnerella*-Arten vorherrschen, ersetzt wird.¹⁴⁻¹⁶

1.2. Die gestörte Vaginalflora

Die Vaginalflora wird im Laufe des Lebens stark durch hormonelle Veränderungen beeinflusst; darüber hinaus ist sie während der Menstruation und nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr am instabilsten. Während dieser Zeit nimmt der pH-Wert zu und es kann leicht zu einem übermäßigen Wachstum potenziell pathogener Mikroorganismen kommen.¹⁷

Alter, Phase des Menstruationszyklus, sexuelle Aktivität, Wahl der Verhütungsmethode, Schwangerschaft, die Anwendung von Hygieneprodukten oder die Einnahme von Antibiotika können das gesunde vaginale Ökosystem ebenfalls stören.

Die Störung der Vaginalflora bezeichnet man als Vaginitis. Die häufigsten Formen der Vaginitis sind die Bakterielle Vaginose (BV) und die Candida-Vulvovaginitis (CV). Die Prävalenz schwankt je nach Studie, aber BV und CV sind für 80 bis 90 % aller Fälle von Vaginitis verantwortlich.¹⁸ Die Störungen im vaginalen Ökosystem werden durch drei wesentliche Faktoren bestimmt: a) genetische Faktoren, b) Umweltfaktoren (einschließlich Verhalten) und c) die Zusammensetzung der Vaginalflora.

Bakterielle Vaginose

BV ist ein polymikrobielles Syndrom ohne nennenswerte Entzündungserscheinungen, bei dem die von Laktobazillen dominierte Vaginalflora durch eine Mischung anderer, anaerober Bakterienarten verdrängt wird. Die Vaginalflora bei BV ist durch eine übermäßige Zunahme obligat anaerober Bakterien gekennzeichnet, die schon in der gesunden Vagina in geringer Menge vorkamen oder aus der Analflora eingewandert sind. Die anaeroben Bakterien, die in der Vaginalflora bei BV dominieren, sind hauptsächlich *Gardnerella vaginalis* (Abb. 1), *Mobiluncus*- (Abb. 2) und *Prevotella*-Arten, aber *Peptostreptococcus*, *Bacteroides* und *Fusobacterium*-Arten sind ebenfalls immer anzutreffen. Andere Bakterien, die bei BV häufig gefunden werden, sind: *Corynebacterium sp*, *Enterococcus faecalis*, Streptokokken und koagulasenegative Staphylokokken. *Mycoplasma hominis* wird ebenfalls mit BV in Verbindung gebracht.

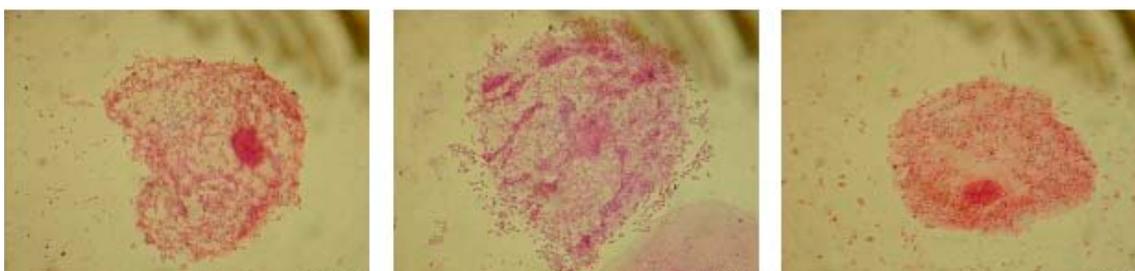


Abb. 1: Bakterielle Vaginose: Cluezellen – von kurzen Stäbchen besiedelte vaginale Epithelzellen

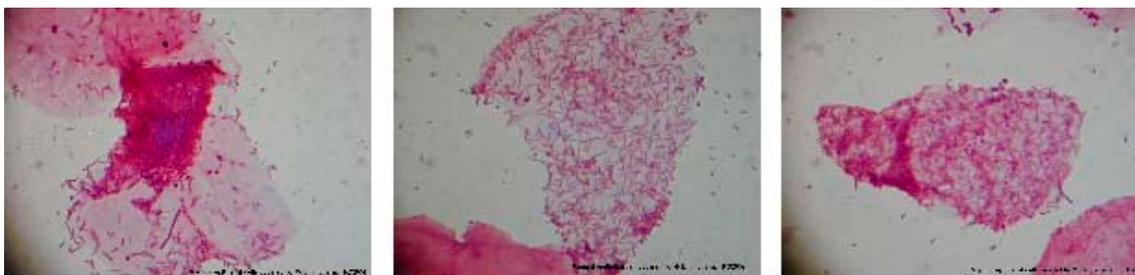


Abb. 2: Bakterielle Vaginose: Mobiluncus sp. (gebogene Stäbchen) auf vaginalen Epithelzellen

Die Prävalenz von BV liegt bei etwa 40 %, variiert aber deutlich je nach Untersuchungsgruppe.¹⁹⁻²⁴

Typische Symptome sind dünnflüssiger, gräulich-weißer, übel riechender homogener Fluor mit hohem pH-Wert und allgemeine vaginalbeschwerden. Solch deutliche Symptome können aber gelegentlich auch fehlen.

Eine positive BV-Diagnose setzt voraus, dass der Fluor drei der vier folgenden Kriterien erfüllt (*Kriterien nach Amsel*): 1. gräulicher Fluor, 2. positiver Geruchstest (sog. Schnüffel- oder Snifftest) bei Zugabe von 10%iger Kalilauge zum Vaginalsekret, 3. erhöhter pH-Wert (über 4,5) und 4. Anwesenheit von Cluezellen bei der Mikroskopie des feuchten Scheidenabstrichs. (Cluezellen sind vaginale Epithelzellen, die mit *Coccobacilli*, insbesondere *Gardnerella vaginalis*, besetzt sind, sodass die Zellgrenzen nicht mehr deutlich zu erkennen sind; siehe Abb. 1.)

BV wird mit Antibiotika behandelt (Metrodinazol oder Clindamycin, oral und/oder lokal angewandt). Die Kurzzeitwirkung der Antibiotikabehandlung ist mit 80 bis 90 % akzeptabel, doch die Rückfallrate einen Monat nach der Behandlung ist hoch (15 – 30 %) und liegt nach drei Monaten noch höher (50 – 60 %)^{25,26}

BV wird mit gynäkologischen Komplikationen wie sexuell übertragbaren Krankheiten und nicht chlamydialen, nicht gonorrhöischen Unterleibsentzündungen in Verbindung gebracht, außerdem mit einer Reihe schwerwiegender Schwangerschaftskomplikationen wie vorzeitigem Blasensprung, Frühgeburt und postpartaler Endometritis.

Die konkrete Ursache für BV ist unbekannt; Risikofaktoren wie Alter, Phase des Menstruationszyklus, sexuelle Aktivität, ungeschützter Geschlechtsverkehr, Verwendung eines Intrauterinpessars, ethnische Zugehörigkeit, Anwendung von Intimduschen und Rauchen^{27,28} spielen jedoch eine wesentliche Rolle.

Candida-Vaginitis

Candida-Vaginitis (CV) wird häufig von Hefepilzen verursacht, die normalerweise in der Vagina vorkommen. Die Infektion tritt auf, wenn die Hefepilze überhandnehmen und im vaginalen Trakt den prädominanten Mikroorganismus darstellen (Abb. 3).

Symptome sind bei den meisten Frauen Juckreiz, Rubor und dickflüssiger weißer Fluor. Als weitere Symptome werden Schmerzen und Brennen beobachtet. Hefepilzinfektionen können in der Vagina,

auf der Vulva oder an beiden Stellen gleichzeitig auftreten, weshalb Candida-Vaginitis auch als Vulvovaginale Candidose (VVC) bezeichnet wird. Häufigster Verursacher von Infektionen durch Hefepilze ist *Candida albicans* (80 %).²⁹

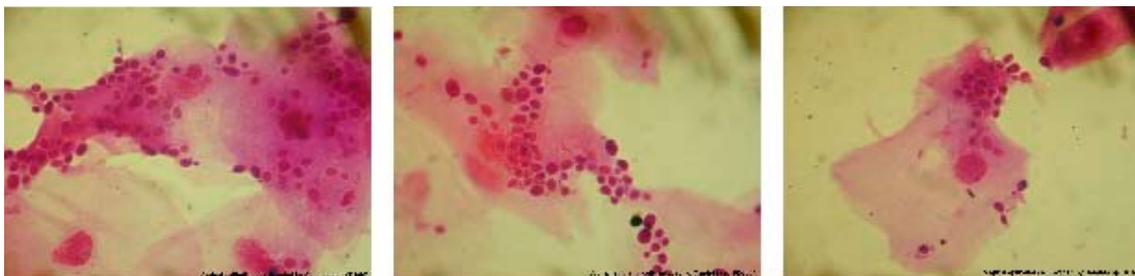


Abb. 3: Candida-Vaginitis: von Hefepilzen befallene Epithelzellen in der Vagina

Im Hinblick auf das Vorkommen von Laktobazillen zeigt CV eine durchschnittliche oder normale Vaginalflora.³⁰ Die Schutzwirkung der vaginalen Laktobazillen-Flora soll unter anderem in der Produktion von Bacteriocinen, räumlicher Konkurrenz um Platz bei der Anhaftung an Epithelzellen und um Nährstoffe bestehen.³¹

Die Prävalenz von CV ist hoch und tritt bei 75 % aller Frauen mindestens einmal im Leben auf.^{32, 33} Fünf bis zehn Prozent der weiblichen Population leiden unter einer rezidivierenden VVC (RVVC), von der man bei drei oder mehr Krankheitsschüben pro Jahr spricht.³⁴ Frauen mit RVVC sprechen zwar auf eine antimykotische Therapie an, die Behandlung schützt aber nicht vor Rückfällen.³⁵

Exogene Risikofaktoren für CV sind eine kürzlich durchgeführte Behandlung mit Antibiotika (insbesondere Breitbandantibiotika), hoch dosierte hormonelle Verhütungsmittel, unkontrollierter Diabetes mellitus, eine Schwangerschaft oder eine HIV-Infektion.³⁶

Alternative Behandlungsmethoden bei BV und CV

Bei Frauen mit BV ist die Menge an Laktobazillen in der gestörten Vaginalflora stark vermindert oder sie fehlen ganz. Aus diesem Grund sollte im Rahmen einer Langzeitbehandlung die natürlich schützende, von Laktobazillen dominierte Mikroflora künstlich wiederhergestellt werden.

Zur Verbesserung der Laktobazillen-Flora bei Frauen mit CV ist die Zugabe von exogenen Laktobazillen mit *in vitro* bestätigter inhibitorischer Wirkung auf Hefepilze als potenzielle Behandlung oder zur Vorbeugung zu erwägen. Dies trifft auch auf Frauen zu, die unter regelmäßigen VVC-Schüben leiden, insbesondere wenn die Anwendung von Antimykotika kontraindiziert oder mit nachteiligen Wirkungen verbunden ist.

Die Anwendung ausgewählter, bewährter probiotischer Stämme von *Lactobacillus*-Arten kann eine Behandlungsalternative bei BV und RVCC darstellen oder die herkömmliche Behandlung ergänzen. Bei Frauen mit erhöhtem Risiko einer gestörten Vaginalflora können Laktobazillen vorbeugend wirken.

1.3. Probiotika und ihre Rolle bei der Behandlung und Prävention von Bakterieller Vaginose und Candida-Vaginitis

Der Terminus „probiotisch“ leitet sich aus dem Griechischen ab und bedeutet „für das Leben“. Die Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisation der UNO (FAO) und die Weltgesundheitsorganisation WHO definieren Probiotika als lebensfähige Mikroorganismen, die, wenn sie in ausreichender Menge aufgenommen werden, einen gesundheitsfördernden Einfluss auf den Wirtsorganismus haben.

Bei den meisten Probiotika handelt es sich um in der Natur vorkommende Mikroben, die nach Erfahrungswerten ausgewählt wurden. Aufgrund langjähriger Erfahrung gilt der Umgang mit ihnen als sicher und sie werden von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) als „Generally Regarded as Safe“ (GRAS) eingestuft. Viele fermentierte Lebensmittel enthalten probiotische Mikroorganismen. Die meisten probiotischen Organismen gehören zur Gruppe der Milchsäurebakterien. Die am häufigsten kommerziell genutzten probiotischen Bakterien sind *Lactobacillus*- und *Bifidobacteria*-Stämme, *Pediococcus acidilactici* sowie *Streptococcus thermophilus*.

Grund für die Verwendung von Probiotika ist die Tatsache, dass der Mensch von Geburt an von Mikroorganismen besiedelt ist. Diese Organismen bilden die natürliche Flora des menschlichen Körpers. Die bakterielle Ökologie kann durch verschiedene Einflüsse gestört werden, wie beispielsweise durch die Einnahme von Antibiotika und anderen Arzneimitteln, Alkoholkonsum, Rauchen, Stress und Diabetes. In diesen Fällen nimmt die Zahl der symbiotischen Bakterien ab und ermöglicht so eine übermäßige Zunahme pathogener Mikroorganismen.

Das Konzept, probiotische *Lactobacillus*-Stämme in die Vagina einzubringen, gründet sich auf die Tatsache, dass Laktobazillen von Natur aus in der gesunden Vagina vorkommen und diese durch verschiedene Mechanismen schützen. Wenn diese schützende Mikroflora gestört wird, kommt es zu BV oder CV/RVVC. Neben einer begrenzten Wirksamkeit der konventionellen medikamentösen Behandlung bei Vaginitis sind solche Behandlungen oft mit schweren Nebenwirkungen verbunden.³⁷ Diese Erkenntnisse führten zu einem erhöhten Interesse an alternativen Therapiemethoden zur Wiederherstellung und Aufrechterhaltung eines normalen vaginalen Ökosystems. Ist die Schleimhaut der Vagina mit schützenden Laktobazillen besiedelt, die hemmende Substanzen abgeben, verringert sich die Wahrscheinlichkeit, dass die Zahl pathogener Bakterien übermäßig zunimmt.

Nach *In-vitro*-Studien sollten probiotische Stämme von *Lactobacillus*-Arten menschlicher Herkunft die Vagina durch die Abgabe aktiver Metaboliten wie Milchsäure und anderer antimikrobieller Substanzen schützen.³⁸⁻⁴⁴ Klinische Studien deuten darauf hin, dass eine Therapie mit Probiotika eine Behandlungsalternative für Frauen darstellt, die an mikrobiellen Störungen im Urogenitaltrakt leiden (z. B. BV oder CV/RVVC), oder die konventionelle Behandlung unterstützen könnte.⁴⁵⁻⁴⁸ Probiotika könnten außerdem präventiv bei Frauen wirken, bei denen das Risiko, im Laufe des Lebens an einer Störung der Vaginalflora zu leiden, erhöht ist.

ellen® Probiotic Tampon® ist ein Tampon mit probiotischen Milchsäurebakterien, der entwickelt wurde, um die natürliche Flora in der Vagina während der Menstruation zu verbessern.

2. ellen® Probiotic Tampon® – ein CE-konformes Medizinprodukt

ellen® Probiotic Tampon® ...

...ist das **weltweit erste Monatshygieneprodukt**, das **probiotische Milchsäurebakterien** enthält. Die probiotischen Milchsäurebakterien werden in die Mitte des Tampons eingebracht. Der Tampon besteht aus absorbierenden Viskosefasern und hat eine Hülle aus Polypropylen-fleece, um ein Fusseln zu minimieren. Der Rückholfaden besteht aus hydrophober Baumwolle.

... ist ein **Produkt zur Anwendung während der Menstruation**. Der Tampon wird in die Vagina eingeführt, wo sich normalerweise Milchsäurebakterien befinden. Nach der Einführung absorbiert die Trägersubstanz Flüssigkeit (Menstruationsflüssigkeit), die die probiotischen Bakterien aktiviert.

... enthält eine **Mischung gutartiger milchsäureproduzierender Bakterien menschlicher Herkunft**. Jeder Tampon enthält bei Auslieferung mindestens 8×10^8 KbE (koloniebildende Einheit = lebensfähige Bakterien) probiotischer LN-Bakterien.

... dient dazu, ein **mikrobielles Ungleichgewicht** in der Vagina durch Wiederherstellung der natürlichen Infektionsbarriere und durch Ausgleich des pH-Wertes in der Vagina während der Menstruation zu **verhindern**. ellen® Probiotic Tampon® unterstützt die natürliche intakte Vaginalflora und erhöht ihre Abwehrfähigkeit gegen Pathogene.

... gibt es in drei Größen:

- ellen® Mini (Aufnahmekapazität: 6 – 9 ml)
- ellen® Normal (Aufnahmekapazität: 9 – 12 ml)
- ellen® Super (Aufnahmekapazität: 12 – 14 ml)

Die **verschiedenen Größen** können je nach **individuellem Bedarf** unterschiedliche Mengen Blut aufnehmen.

Der Gehalt an probiotischen Milchsäurebakterienstämmen ist bei allen Tampongrößen gleich.

...ist für eine **längere Haltbarkeit** in Kartons oder in Dosen mit Trocknungsmittel verpackt.

Der in Dosen verpackte ellen® Probiotic Tampon® ist ein **CE-konformes Medizinprodukt** der Klasse III.



2.1. LN® probiotische Milchsäurebakterien

Lacto Naturel, LN®

ellen® Probiotic Tampon® enthält den Wirkstoff Lacto Naturel, LN®, der aus patentierten Milchsäurebakterienstämmen besteht.

LN®-Bakterienstämme gehören zu den am weitesten verbreiteten Milchsäurebakterienstämmen bei gesunden, symptomfreien Frauen mit ausgeglichener Vaginalökologie:

- LN 40 *Lactobacillus gasseri*
- LN 99 *Lactobacillus fermentum*
- LN 113 *Lactobacillus casei ssp. rhamnosus*
- LN 23 *Pediococcus acidilactici*

Sämtliche LN®-Stämme wurden an der Universität Lund in Schweden gesunden Frauen entnommen. Die Stämme wurden gereinigt und unter kontrollierten Bedingungen in einer GMP-zertifizierten Anlage kultiviert.

Die LN®-Bakterien wurden nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- Sie kommen üblicherweise in einer gesunden menschlichen Vaginalflora vor
- Die Stämme sind stabil und damit sicher und überlebensfähig
- Sie eignen sich für die Produktion in großem Maßstab
- Sie verhindern das Wachstum von Pathogenen

LN® enthält weder menschliches Gewebe noch Substanzen menschlicher Herkunft.

Alle LN®-Bakterienstämme besitzen den GRAS-Status („Generally Recognized as Safe“, generelle Zulassung durch die FDA).

LN®-Bakterien werden gefriergetrocknet, um eine längere Haltbarkeit und eine bessere Widerstandsfähigkeit gegenüber Temperatur und Licht zu erreichen. Die einzelnen gefriergetrockneten Bakterien werden zu einem probiotischen Mix (Lacto Naturel, LN®) zusammengestellt, der homogen mit gehärteten Pflanzenfetten vermischt wird, um die Haltbarkeit zu verbessern und die Einbringung in die Tampons zu erleichtern.

Die Stämme sind bei der folgenden International Depositary Authority (internationale Hinterlegungsstelle nach dem Budapester Vertrag über die internationale Anerkennung der Hinterlegung von Mikroorganismen für die Zwecke von Patentverfahren) hinterlegt:

Belgian Coordinated Collections of Microorganisms (BCCM), Laboratorium voor Microbiologie – Bacterienverzameling (LMG), Universität Gent, Belgien

2.2. Wirkungsweise

Menstruationsflüssigkeit erhöht den pH-Wert in der Vagina. Viele Frauen haben während der Monatsblutung Beschwerden, die manchmal mit einer geschwächten Laktobazillen-Flora zusammenhängen. Durch den erhöhten pH-Wert kommt es in der Folge zum Wachstum unerwünschter Bakterien.

Die Zufuhr probiotischer Milchsäurebakterien während der Menstruation (z. B. *Lactobacillus*-Arten) kann die Vaginalflora stärken und den natürlichen Infektionsschutz während dieser Zeit aufrechterhalten. Die in *ellen*® Probiotic Tampon® enthaltenen Milchsäurebakterien sollen das Wachstum unerwünschter Bakterien verhindern, indem sie den pH-Wert der Vaginalflüssigkeit senken. Zusätzlich geben sie antimikrobielle Substanzen ab und konkurrieren mit anderen Mikroorganismen um Raum und Nährstoffe. Auf diese Weise schaffen die probiotischen LN®-Bakterien ein für das Wachstum pathogener Mikroorganismen ungünstiges Umfeld. Die probiotischen LN®-Bakterien werden aktiviert, wenn der Tampon in die feuchte und warme Umgebung der Vagina eingeführt wird. Die Bakterien werden anschließend durch Diffusion aus dem Tampon freigesetzt. Das hydrophile Material des Tampons absorbiert die Menstruationsflüssigkeit, die die Bakterien rehydriert und ein Substrat für sie bildet. Durch die Vergärung von Glukose, die aus dem Glykogen der vaginalen Epithelzellen stammt, produzieren die probiotischen LN®-Bakterien Milchsäure, verringern damit den pH-Wert in der Vagina, setzen antimikrobielle Substanzen frei und konkurrieren physikalisch mit anderen Bakterien und Hefepilzen. Sie sollen zu einem vaginalen Milieu beitragen, das widerstandsfähiger gegenüber dem Wachstum anderer Bakterien ist, und auf diese Weise ein gesundes vaginalmilieu begünstigen.

Die LN®-Bakterienstämme wirken ausschließlich in der Vagina und auf/in dem Schleim, der die Plattenepithelzellen in der Vagina bedeckt.

Das Vaginalepithel stellt eine Barriere für den Übergang und die Aufnahme von LN®-Bakterien in den Körper dar; folglich haben LN®-Bakterien keine systemischen Effekte. *ellen*® Probiotic Tampon® verbessert das vaginalmilieu und mindert oder verhindert die Beeinträchtigung der vaginalen Mikroflora. Sie wird damit widerstandsfähiger gegenüber unerwünschten Mikroorganismen.

LN®-Probiotika unterstützen die natürliche gesunde Vaginalflora und verbessern deren Infektionsabwehr gegenüber Pathogenen.

Um eine gesunde und starke Vaginalflora zu erhalten, wird empfohlen, *ellen*® Probiotic Tampon® während mehrerer Monatsblutungen in Folge kontinuierlich anzuwenden.

2.3. *ellen*® Probiotic Tampon® versorgt die Vagina mit einer ausreichenden Menge probiotischer Bakterien

In der normalen vaginalen Mikroflora befinden sich auch *Lactobacillus*-Arten, die aus dem Darm stammen. Die Besiedlung kann dadurch erfolgen, dass Stämme aus dem Analbereich in den Vaginaltrakt übergegangen sind^{47,48}, was darauf hindeutet, dass nicht die Menge der Bakterien, sondern vielmehr die Eignung der Art bestimmender Faktor für die Besiedlung ist. Wenn die probiotischen Stämme optimal geeignet sind, reicht theoretisch schon ein Bakterium aus, um eine Besiedlung zu gewährleisten.

Diffundieren die probiotischen LN[®]-Bakterien vom Tampon in die Vagina, können sich diese dort vermehren. Aufgrund der natürlichen Herkunft, der probiotischen Eigenschaften und des erwiesenen Besiedlungspotenzials haben die Bakterien ein gutes Ansiedlungspotenzial im warmen und feuchten Scheidenmilieu. Die Freisetzungskapazität der Tampons ist groß genug, um die Vagina mit einer ausreichenden Menge lebensfähiger, milchsäureproduzierender Bakterien zu versorgen.

Studien zur Selbstausbreitungsfähigkeit probiotischer Bakterien haben gezeigt, dass sich nach einer Stunde alle Bakterien aus dem Tampon in die Umgebung ausgebreitet haben und dass selbst bei Zimmertemperatur nach vier Stunden Selbstausbreitung mindestens 10 % der probiotischen Bakterien aus dem Tampon in die Umgebung gelangt sind. Beachten Sie, dass 10 % von 8×10^8 KBE immerhin 8×10^7 , fast 10^8 , also 100 Millionen Bakterien sind!

2.4. Beabsichtigte Wirkung

ellen[®] Probiotic Tampon[®] ist ein Medizinprodukt für Frauen, das Störungen der vaginalen Mikroflora verhindern soll.

Die LN[®]-Bakterien wirken ausschließlich in der Vagina und auf/in dem Schleim, der die Plattenepithelzellen in der Vagina bedeckt. ellen[®] Probiotic Tampon[®] wirkt nicht durch Interaktion mit menschlichen Zellen oder Zellbestandteilen in oder auf Körperstrukturen.

Die Verabreichung von LN[®]-Bakterienstämmen in die Vagina während der Menstruation und die Freisetzung von Milchsäure sind die grundlegend beabsichtigten Wirkmechanismen.

ellen[®] Probiotic Tampon[®] erreicht seine Wirkung in oder auf dem menschlichen Körper nicht durch pharmakologische, immunologische und metabolische Mittel wie unten zusammenfassend dargestellt.

Die prinzipielle Wirkung ist physikalisch in dem Sinne, dass...

... die Schleimhäute in der Vagina besiedelt werden.

... durch Metabolisierung der Glukose, die aus dem Glykogengehalt der Epithelzellen stammt, Milchsäure produziert wird.

... LN[®]-Bakterien aufgrund ihrer hohen Zahl viel Platz auf der Schleimhaut belegen.

Diese Wirkmechanismen resultieren in der Schaffung eines vaginalen Milieus, das physikalisch nachteilig und ungünstig für andere Bakterien ist, da Raum und Nährstoffe knapp sind und der Säuregehalt so ist, dass die meisten pathogenen Mikroorganismen nicht gut gedeihen.

Die erste Verteidigungslinie

Haut und Schleimhäute sowie ihre Absonderungen wirken als erste Barriere, die den Körper vor einem Eindringen pathogener Mikroorganismen, Substanzen und Viren schützt.

Symbiotische Bakterien, wie milchsäurebildenden Bakterien in Vagina und Kolon, werden allgemein als Teil dieser ersten Verteidigungslinie angesehen.

3. Klinische Studien zu ellen® Probiotic Tampon®

3.1. Zusammenfassung

Zu ellen® Probiotic Tampon® wurden mehrere klinische Studien durchgeführt.

Die Pilotstudien zeigten, dass die Verwendung von ellen® Probiotic Tampon® während der Menstruation die Heilungsrate bei Bakterieller Vaginose (BV) unmittelbar nach der Menstruation und nach einem Menstruationszyklus nach Benutzung des Tampons verbessert. Diese Studien zeigten auch, dass die Verwendung von ellen® Probiotic Tampon® sowohl bei symptomfreien Frauen, als auch bei Frauen mit gestörter Vaginalflora zu einer Besiedlung der Vagina mit probiotischen LN®-Bakterien, die aus dem probiotischen Tampon stammen, führt.

Die placebokontrollierte multizentrische Doppelblindstudie zeigte, dass die Anwendung der Laktobazillen enthaltenden ellen® Probiotic Tampon® nach einer normalen antibiotischen Behandlung der BV das subjektive Empfinden von vaginalen Beschwerden, Jucken und Reizung signifikant reduziert (statistisch signifikant, $p < 0,1$). Die Studie zeigte auch, dass die Nutzung von ellen® Probiotic Tampon® sicher ist.

3.2. Klinische Studie (Studie 1)

Bei den 20 Teilnehmerinnen der Studie war die Diagnose BV mittels mikroskopischer Untersuchung von Scheidenabstrichen gestellt worden. Sie benutzten LN®-Bakterien enthaltende Tampons in sieben aufeinander folgenden Nächten während der Menstruation. Nach der Behandlung wurde bei den Frauen ein zweiter feuchter Abstrich untersucht und die Teilnehmerinnen wurden nach ihren aktuellen Symptomen befragt.

Ergebnisse:

- Bei sieben Frauen (35 %) war eine merkliche Besserung eingetreten.
- Bei sieben Frauen (35 %) war eine deutliche Besserung eingetreten.
- Insgesamt: Verbesserung bei 14 Frauen (70 %)
- Bei sechs Frauen (30 %) war keine Besserung eingetreten.
- Keiner Frau ging es nach der Behandlung schlechter.

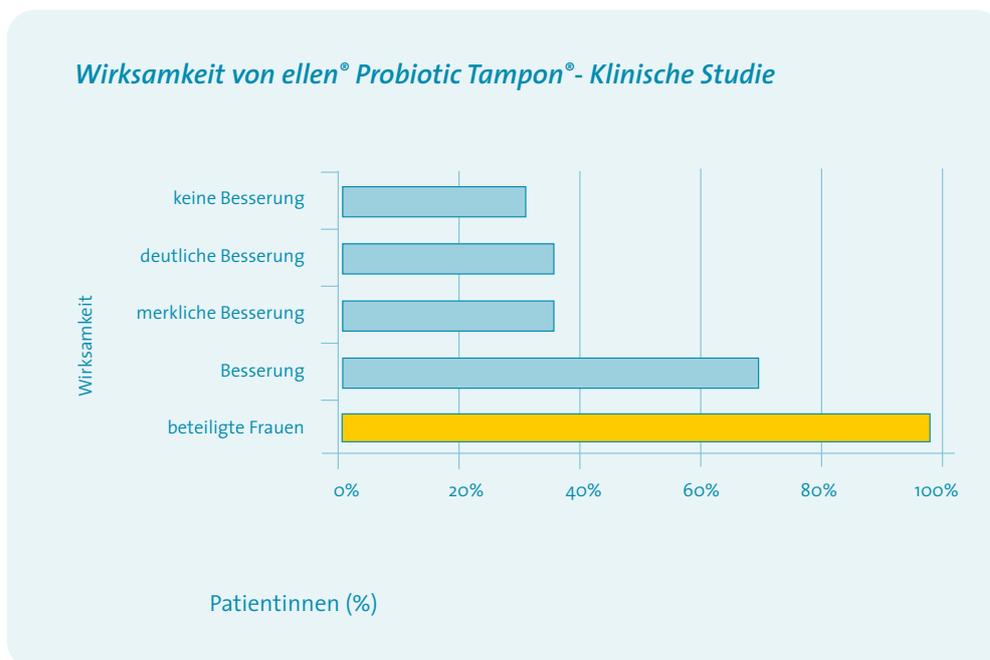


Abb. 4: Die Wirksamkeit von ellen® Probiotic Tampon® in einer klinischen Studie: Nach der Anwendung von ellen® Probiotic Tampon® hatten sich bei 70 % der Frauen mit Bakterieller Vaginose der Zustand der Vaginalflora und die berichteten Symptome positiv verändert

3.3. Placebokontrollierte klinische Doppelblindstudie (Studie 2)

An der Studie nahmen 16 Frauen mit der Diagnose BV teil. Alle Patientinnen erhielten eine dreitägige Behandlung mit Vaginalantibiotika (Clindamycin-Kapseln, Dalacin® 100 mg Kapseln, Pharmacia Ltd.). Während der folgenden Menstruation erhielten sieben zufällig ausgewählte Patientinnen Tampons mit LN®-Bakterien und acht Patientinnen Placebo-Tampons. Eine Patientin wurde von der Studie ausgeschlossen. Während der zweiten Menstruation nach Aufnahme in die Studie benutzten die Frauen ihre gewohnten Hygieneartikel.

Scheidenabstriche wurden vor Beginn der Studie und nach der zweiten Menstruation nach der Behandlung untersucht. Die Abstriche wurden nach den Amsel-Kriterien und der Nugent-Skala bewertet.

Ergebnisse:

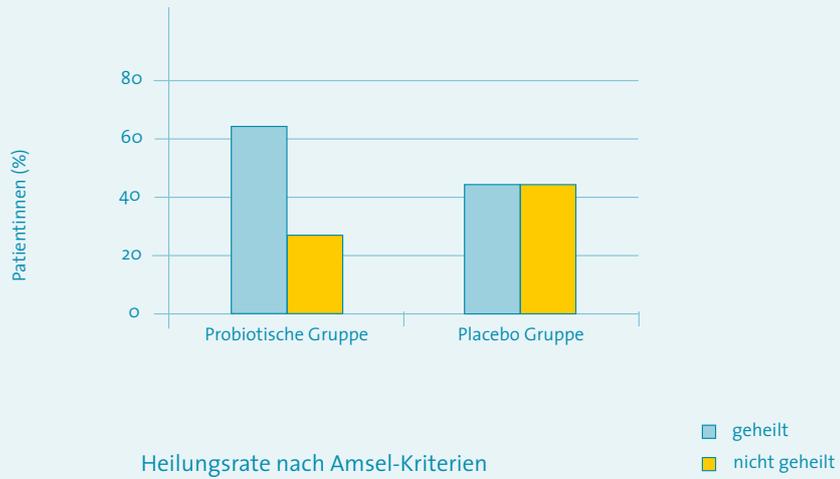
Bewertung nach der Nugent-Skala:

- Alle Patientinnen (100 %), die mit LN® präparierte Tampons benutzten, waren nach dem zweiten Menstruationszyklus geheilt, gegenüber 25 % in der Kontrollgruppe.

Bewertung nach den Amsel-Kriterien:

- 71 % der Patientinnen, die mit LN® präparierte Tampons benutzten, waren nach dem zweiten Menstruationszyklus geheilt, gegenüber 50 % in der Kontrollgruppe.

**Wirksamkeit von ellen® Probiotic Tampon®
Klinische Doppelblindstudie**



**Wirksamkeit von ellen® Probiotic Tampon®
Klinische Doppelblindstudie**

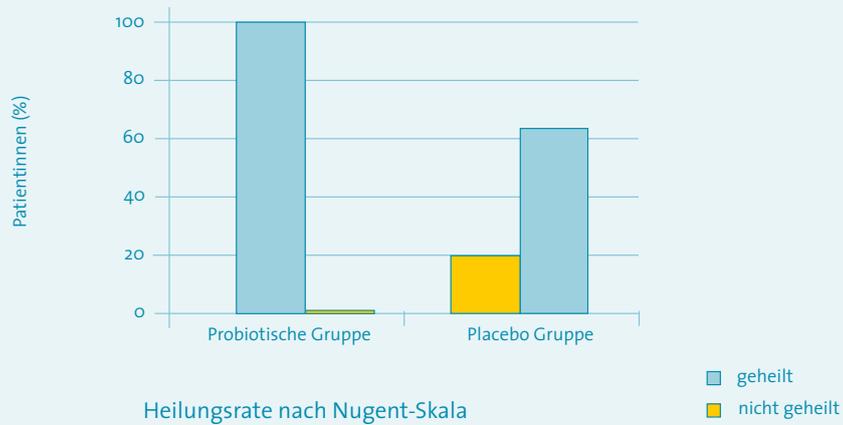


Abb. 5: Die Wirksamkeit von ellen® Probiotic Tampon® in einer placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudie: Die Heilungsrate der Bakteriellen Vaginose war in der Gruppe der Frauen, die nach der Antibiotikabehandlung ellen® Probiotic Tampon® benutzten, höher als in der Placebogruppe, die Tampons ohne probiotische Bakterien verwendeten.

3.4. Placebokontrollierte multizentrische klinische Doppelblindstudie (Studie 3)

255 Patientinnen mit der Diagnose BV wurden aus 15 Zentren in Skandinavien rekrutiert. Alle Patientinnen wurden drei Tage lang mit vaginalen Antibiotika (Clindamycin-Kapseln, Dalacin® 100 mg Kapseln, Pharmacia Ltd.) behandelt. Die Frauen benutzten während der ersten Menstruation nach der Antibiotikabehandlung zufällig verteilt entweder ellen® Probiotic Tampon® oder Placebo-Tampons. Während der zweiten Menstruation nach der Behandlung verwendeten die Frauen ihre gewohnten Hygieneartikel. Scheidenabstriche wurden bei der Aufnahme in die Studie und bei einem Kontrollbesuch nach der zweiten Menstruation entnommen und nach den Amsel-Kriterien und der Nugent-Skala bewertet. Die Patientinnen wurden auch zu ihren aktuellen Symptomen befragt.

Ergebnisse:

In der Gruppe der Patientinnen, die probiotische Tampons benutzt hatten, litten beim Kontrollbesuch statistisch signifikant weniger Frauen unter Reizung und Juckreiz als in der Placebogruppe.

Was berichtete nachteilige Effekte angeht, wurde kein Unterschied zwischen der ellen®-Gruppe und der Placebogruppe festgestellt.

Schlussfolgerung:

- Die Anwendung von mit Laktobazillen versehenen ellen® Probiotic Tampon® nach einer normalen Antibiotikabehandlung von BV scheint das subjektive Empfinden von vaginalen Beschwerden, Juckreiz und Reizung zu vermindern ($p < 0,05$).
- Die Verwendung von ellen® Probiotic Tampon® ist sicher.

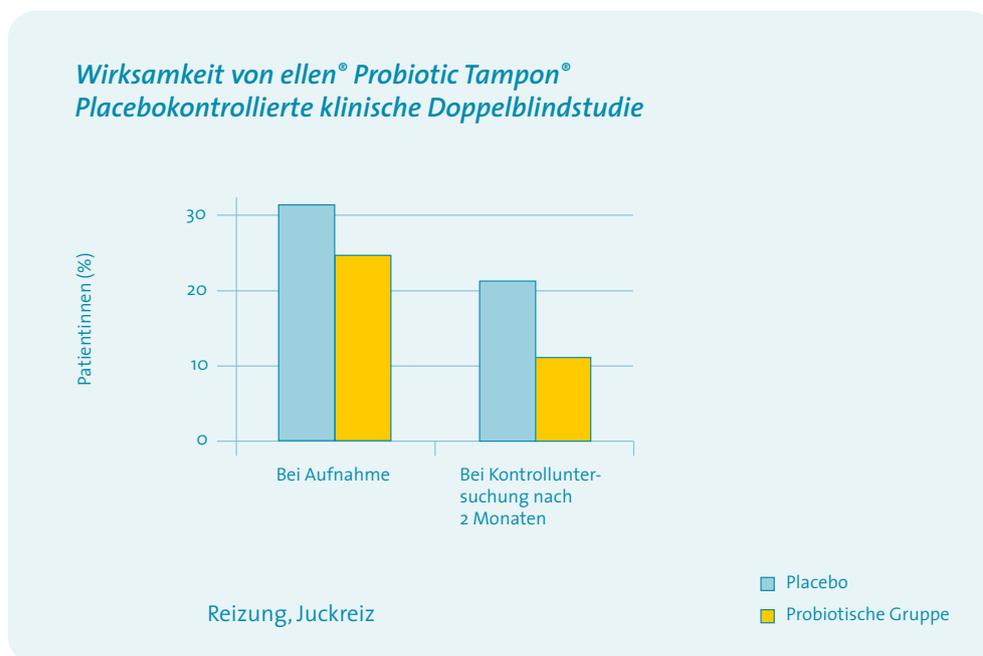


Abb. 6: Die Wirksamkeit von ellen® Probiotic Tampon® in einer placebokontrollierten klinischen Doppelblindstudie: Die Anwendung von ellen® Probiotic Tampon® nach der Antibiotikabehandlung reduzierte das subjektive Empfinden von vaginalen Beschwerden, Juckreiz und Reizung bei Frauen, bei denen vor Aufnahme in die Studie Bakterielle Vaginose diagnostiziert worden war ($p < 0,05$)

3.5. Eine Pilotstudie – Besiedlungspotenzial von LN[®]-Bakterien bei symptomfreien Frauen (Studie 4)

Bei vier symptomfreien Frauen mit regelmäßigem Zyklus, die während der vorangegangenen neun bis 14 Menstruationszyklen ellen[®] Probiotic Tampon[®] verwendet hatten, wurden Proben aus der Scheide entnommen. Die Abstriche wurden mikroskopisch untersucht und einer „Random Amplified Polymorphic DNA (RAPD)“-Analyse (Analyse der zufällig vervielfältigten polymorphen DNA) unterzogen, um die Identität der isolierten Milchsäurebakterienstämme zu bestimmen.

Ergebnisse:

Alle vier Frauen wurden mit ein bis drei unterschiedlichen *Lactobacillus*-Stämmen besiedelt. Eine Frau wurde vollständig mit einem Bakterienstamm besiedelt, der identisch mit dem Referenzstamm LN 114 war. Zwei weitere Frauen wurden mit mehr als einem *Lactobacillus*-Stamm besiedelt, bei denen einer der Stämme als LN 113 bzw. als LN 40 identifiziert wurde.

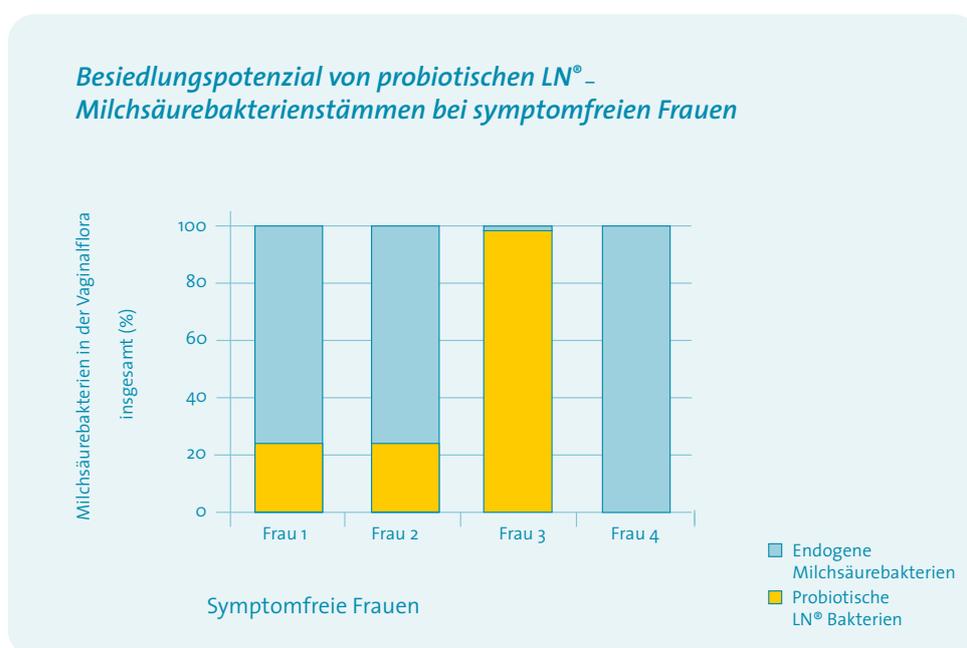


Abb. 7: Das Besiedlungspotenzial von probiotischen LN[®]-Bakterienstämmen in einer Pilotstudie: Die Verwendung von ellen[®] Probiotic Tampon[®] kann bei symptomfreien Frauen zu einer Besiedlung der Vagina mit LN[®]-Stämmen führen.

Schlussfolgerung:

Die Verwendung von ellen[®] Probiotic Tampon[®] kann bei symptomfreien Frauen zu einer Besiedlung der Vagina durch probiotische LN[®]-Bakterienstämme führen, sogar in Koexistenz mit anderen, körpereigenen *Lactobacillus*-Stämmen.

3.6. Neue publikationsreife klinische Studie (Studie 5)

Eine placebokontrollierte klinische Doppelblindstudie wurde durchgeführt, um das Besiedlungspotenzial von probiotischen LN[®]-Bakterienstämmen zu bewerten. Die Studie ist abgeschlossen und publikationsreif. Das Ergebnis, das hinsichtlich des Besiedlungspotenzials sehr positiv ist, wird zeitnah in einer wissenschaftlichen Zeitschrift veröffentlicht werden.

4. Quellen

1. **Eschenbach, D. A., P. R. Davick, B. L. Williams, S. J. Klebanoff, K. Young-Smith, C. M. Critchlow und K. K. Holmes.** 1989. Prevalence of Hydrogen Peroxide-Producing *Lactobacillus* Species in Normal Women and Women with Bacterial Vaginosis. *J. Clin. Microbiol.* **27** (2): 251–256.
2. **Al-Mushrif, S. und B. M. Jones.** 1998. A study of the prevalence of hydrogen peroxide generating *Lactobacilli* in bacterial vaginosis: the determination of H₂O₂ concentrations generated, in vitro, by isolated strains and the levels found in vaginal secretions of women with and without infection. *J. Obstet. Gynecol.* **18** (1): 63–67.
3. **Hillier, S. L., M. A. Krohn, S. J. Klebanoff, D. A. Eschenbach.** 1992. The relationship of hydrogen peroxide-producing *Lactobacilli* to bacterial vaginosis and genital microflora in pregnant women. *J. Obstet. Gynecol.* **79** (3): 369–373.
4. **Vásquez, A., T. Jakobsson, S. Ahrné, U. Forsum und G. Molin.** 2002. Vaginal *Lactobacillus* Flora of Healthy Swedish Women. *J. Clin. Microbiol.* **40**: 2746–2749.
5. **Antonio, M. A. D., S. E. Hawes und S. L. Hillier.** 1999. The Identification of Vaginal *Lactobacillus* Species and the Demographic and Microbiologic Characteristics of Women Colonized by These Species. *J. Infect. Dis.* **180**: 1950–1956.
6. **Verhelst, R., H. Verstraelen, G. Claeys, G. Verschraegen, L. V. Simaey, C. De Ganck, E. De Backer, M. Temmerman und M. Vanechoutte.** 2005. Comparison between Gram stain and culture for the characterization of vaginal microflora: Definition of a distinct grade that resembles grade I microflora and revised categorization of grade I microflora. *BMC Microbiol.* **5**: 61.
7. **Giorgi A., S. Torriani, F. Dellaglio, G. Bo, E. Stola und L. Bernuzzi.** 1987. Identification of vaginal *Lactobacilli* from asymptomatic women. *Microbiologica.* **10**: 377–384.
8. **Zhong, W., K. Millsap, H. Bialkowska-Hobrzanska und G. Reid.** 1998. Differentiation of *Lactobacillus* species by molecular typing. *Appl. Environ. Microbiol.* **64**: 2418–2423.
9. **Redondo-Lopez, V., R. L. Cook und J. D. Sobel.** 1990. Emerging role of *Lactobacilli* in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev. Infect. Dis.* **12**: 856–872.
10. **Kiliç A. O., S. I. Pavlova, S. Alpay, S. S. Kiliç und L. Tao.** 2001. Comparative Study of Vaginal *Lactobacillus* Phages Isolated from Women in the United States and Turkey: Prevalence, Morphology, Host Range and DNA Homology. *Clin Diagn Lab Immunol.* **8**(1): 31–39.
11. **Tamrakar R., T. Yamada, I. Furuta, K. Cho, M. Morikawa, H. Yamada, N. Sakuragi und H. Minakami.** 2007. Association between *Lactobacillus* species and bacterial vaginosis-related bacteria, and bacterial vaginosis scores in pregnant Japanese women. *BMC Infect Dis.* **7**: 128.
12. **Orrhage K und C. E. Nord.** 1999. Factors controlling the bacterial colonization of the intestine in breastfed infants. *Acta Paediatr.* **88** (430): 47–57.
13. **Adlerberth I.** 1999. Establishment of a normal intestinal microflora in the newborn infant. In: Hanson, L.A., Yolken, R.H. editors. Probiotics, other nutritional factors and intestinal microflora. Nestlé Nutrition Workshop Series, no 42. Philadelphia: Lippincott-Raven: 63–78.
14. **Sobel, J. D. und W. Chaim.** 1996. Vaginal Microbiology of Women with Acute Recurrent Vulvovaginal Candidiasis. *J. Clin. Microbiol.* **34** (10): 2497–2499.
15. **Larsson P. G. und U. Forsum.** 2005. Bacterial vaginosis – a disturbed bacterial flora and treatment enigma. *APMIS.* **113** (5): 305–316.
16. **Spiegel, C A.** 1991. Bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* **4** (4): 485–502.
17. **Eschenbach D. A., S. S. Thwin, D. L. Patton, T. M. Hooton, A. E. Stapleton, K. Agnew, C. Winter, A. Meier und W. E. Stamm.** 2000. Influence of the Normal Menstrual Cycle on Vaginal Tissue, Discharge, and Microflora. *Clin. Infect. Dis.* **30**: 901–907.
18. **Kent H. L.** 1991. Epidemiology of vaginitis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **165**: 1168–1176.
19. **Mead P.B.** 1993. Epidemiology of bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **169**: 446–449.
20. **Cristiano L., N. Cofetti, G. Dalvai, L. Lorusso und M. Lorenzi.** 1989. Bacterial vaginosis: prevalence in outpatients association with some microorganisms and laboratory indices. *Genitourin Med.* **65**: 382–387.
21. **Brotman, R. M., E. J. Erbelding, R. M. Jamshidi, M. A. Klebanoff, J. M. Zenilman und K. G. Ghanem.** 2007. Findings Associated with Recurrence of Bacterial Vaginosis among Adolescents Attending Sexually Transmitted Diseases. *Clinic. J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* **20** (4): 225–231.
22. **Eschenbach D. A.** 1993. History and review of bacterial vaginosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **169**: 441–445.
23. **Marrazzo, J. M., L. A. Koutsky, D. A. Eschenbach, K. Agnew, K. Stine und S. L. Hillier.** 2002. Characterization of Vaginal Flora and Bacterial Vaginosis in Women Who Have Sex with Women. *J. Infect. Dis.* **185**: 1307–1313.
24. **Evans A. L., A. J. Scally, S. J. Wellard und J. D. Wilson.** 2007. Prevalence of bacterial vaginosis in lesbians and heterosexual women in a community setting. *Sex. Transm. Infect.* **83**: 470–475.
25. **Sobel J.D., C. Schmitt und C. Meriwether.** 1993. Long-term follow-up of patients with bacterial vaginosis treated with oral metronidazole and topical clindamycin. *J. Infect. Dis.* **167**(3): 783–784.
26. **Bradshaw C. S., A. N. Morton, J. Hocking, S. M. Garland, M. B. Morris, L. M. Moss, L. B. Horvath, I. Kuzevska und C. K. Fairley.** 2006. High Recurrence Rates of Bacterial Vaginosis over the Course of 12 Months after Oral Metronidazole Therapy and Factors Associated with Recurrence. *J. Infect. Dis.* **193**: 1478–1486.
27. **Goldenberg R.L., M. A. Klebanoff, R. Nugent, M. A. Krohn, S. Hillier und W. W. Andrews.** 1996. Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups. Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **174**(5): 1618–1621.

28. Hellberg D., S. Nilsson und P. A. Mårdh. 2000. Bacterial vaginosis and smoking, *Int J STD AIDS*. **11**(9): 603–606.
29. Paulitsch A., W. Weger, G. Ginter-Hanselmayer, E. Marth und W. Buzina. 2006. A 5-year (2000–2004) epidemiological survey of *Candida* and non-*Candida* yeast species causing vulvovaginal candidiasis in Graz, Austria. *Mycoses*. **49** (6): 471–475.
30. Hillier S. L., M. A. Krohn, R. P. Nugent und R. S. Gibbs. 1992. Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by gram stain among pregnant women. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **166**(3): 938–944.
31. Klebanoff S. J., S. L. Hillier, D. A. Eschenbach und A. M. Waltersdorff. 1991. Control of the microbial flora of the vagina by H₂O₂-generating lactobacilli. *J. Infect. Dis.* **164**(1): 94–100.
32. Sobel J. D., S. Faro, R. W. Force, B. Foxman, W. J. Ledger, P. R. Nyirjesy, B. D. Reid und P. R. Summers. 1998. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **178**: 203–211.
33. Foxman B, R. Barlow, H. D'Arcy, B. Gillespie und J. D. Sobel. 2000. *Candida* vaginitis: self-reported incidence and associated costs. *Sex. Transm. Dis.* **27**(4): 230–235.
34. Falagas M. E., G. I. Betsi und S. Athanasiou. 2006. Probiotics for prevention of recurrent vulvovaginal candidiasis: a review. *J. Antimicrob. Chemother.* **58**: 266–272.
35. Sobel J.D. 1992. Pathogenesis and treatment of recurrent vulvovaginal candidiasis. *Clin. Infect. Dis.* **14** Suppl **1**: 148–153.
36. Sobel J. D., S. Faro, R. W. Force, B. Foxman, W. J. Ledger, P. R. Nyirjesy, B. D. Reid und P. R. Summers. 1998. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **178**: 203–211.
37. Joesoef M. R., G. P. Schmid und S. L. Hillier. 1999. Bacterial Vaginosis: Review of Treatment Options and Potential Clinical Indications for Therapy. *Clin. Infect. Dis.* **28**: 57–65.
38. Osset J., E. Garcia, R. M. Bartolomé und A. Andreau. 2001. Role of *Lactobacillus* as protector against vaginal candidiasis. *Med. Clin. (Barc)*. **117**(8): 285–288.
39. Strus M., A. Kucharska, G. Kukla, M. Brzywczy-W och, K. Maresz und P. B. Heczko. 2005. The in vitro activity of vaginal *Lactobacillus* with probiotic properties against *Candida*, *Infect. Dis. Obstet. Gynecol.* **13**(2): 69–75.
40. Okkers D. J., L. M. T. Dicks, M. Silvester, J. J. Joubert und H. J. Odendaal. 1999. Characterization of pentocin TV35b, a bacteriocin-like peptide isolated from *Lactobacillus pentosus* with a fungistatic effect on *Candida albicans*. *J. Appl. Microbiol.* **87**: 726–734.
41. Barefoot S. F. und T. R. Klaenhammer. 1983. Detection and activity of lactacin B, a bacteriocin produced by *Lactobacillus acidophilus*. *Appl. Environ. Microbiol.* **45**(6): 1808–15.
42. Mårdh P. A. und Soltesz L. V. 1983. In vitro interactions between lactobacilli and other microorganisms occurring in the vaginal flora. *Scand. J. Infect. Dis. Suppl.* **40**: 47–51.
43. Juárez Tomás M. S., V. S. Ocaña, B. Wiese und M. E. Nader-Macías. 2003. Growth and lactic acid production by vaginal *Lactobacillus acidophilus* CRL 1259, and inhibition of uropathogenic *Escherichia coli*. *J. Med. Microbiol.* **52**: 1117–1124.
44. Fitzsimmons N. und D. R. Berry. 1994. Inhibition of *Candida albicans* by *Lactobacillus acidophilus*: evidence for the involvement of a peroxidase system. *Microbios.* **80**(323): 125–33.
45. Anukam K., E. Osazuwaa, I. Ahonkhaia, M. Ngwue, G. Osemene, A. W. Bruce und G. Reid. 2006. Augmentation of antimicrobial metronidazole therapy of bacterial vaginosis with oral probiotic *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *Lactobacillus reuteri* RC-14: randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Microbes Infect.* **8**(6): 1450–4.
46. Larsson P.-G., B. Stray-Pedersen, K. R. Rytting und S. Larsen. 2008. Human lactobacilli as supplementation of clindamycin to patients with bacterial vaginosis reduce the recurrence rate; a 6-month, double-blind, randomized, placebo-controlled study, *BMC Womens Health*. **8**:3.
47. Reid G., A. W. Bruce, N. Fraser, C. Heinemann, J. Owen und B. Henning. 2001. Oral probiotics can resolve urogenital infections. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **30** (1): 49–52.
48. Reid G., D. Charbonneau, J. Erb, B. Kochanowski, D. Beuerman, R. Poehner und A. W. Bruce 2003. Oral use of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 and *L. fermentum* RC-14 significantly alters vaginal flora: randomized, placebo-controlled trial in 64 healthy women. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* **35**(2): 131–134.